

METHOD OF CORRECTION OF IMMUNE SYSTEM OF LIVING BODY

Publication number: RU2167659 (C1)

Also published as:

Publication date: 2001-05-27

WO0209681 (A2)

Inventor(s): ZHILOV V KH

WO0209681 (A3)

Applicant(s): NOJ MEDITSINY MEDIKOR; TS SOVREMEN
AOZT

UA81744 (C2)

Classification:

EP1315497 (A2)

- **international:** A61K31/502; A61P37/02; A61K31/502;
A61P37/00; (IPC1-7): A61K31/502;
A61P37/02

AU7093401 (A)

- **European:** A61K31/502

Application number: RU20000120330 20000802

Priority number(s): RU20000120330 20000802

Abstract of RU 2167659 (C1)

medicine, veterinary science, immunology. SUBSTANCE: invention proposes administration of pharmacologically acceptable amino- derivatives of 2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione in effective doses from 0.2 mcg to 1000 mg. EFFECT: broadened field of use of aminophthalazinedione compounds in broad range of effective doses. 2 cl, 10 tbl, 9 ex

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



(19) RU (11) 2 167 659 (13) С1
(51) МПК⁷ А 61 К 31/502, А 61 Р 37/02

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000120330/14, 02.08.2000
(24) Дата начала действия патента: 02.08.2000
(43) Дата публикации заявки: 27.05.2001
(46) Дата публикации: 27.05.2001
(56) Ссылки: RU 2113222, 1998. US 2654689, 1953.
(96) Адрес для переписки:
121974, Москва, ул.Алексея Смирнова, 15,
корп.3, ЗАО "Центр Современной Медицины
"Медикор"

(71) Заявитель:
Закрытое акционерное общество "Центр
современной медицины "Медикор"
(72) Изобретатель: Жилов В.Х.
(73) Патентообладатель:
Закрытое акционерное общество "Центр
современной медицины "Медикор"

(54) СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЖИВОГО ОРГАНИЗМА

(57) Реферат:
Изобретение относится к области
медицины и ветеринарии, в частности к
иммунологии, и касается способов коррекции
иммунной системы живого организма.
Сущность изобретения - введение
фармакологически приемлемых

аминопроизводных
2,3-дигидро-1,4-фталазиндона в
эффективной дозе 0,2 мкг - 1000 мг. Способ
обеспечивает расширение области
применения аминофталазиндоновых
соединений в широком интервале
эффективных доз. 1 з.л. ф.л. 10 табл.

RU 2 167 659 С1

RU 2 167 659 С1



(19) RU (11) 2 167 659 (13) C1
(51) Int. Cl. 7 A 61 K 31/502, A 61 P 37/02

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2000120330/14, 02.08.2000
(24) Effective date for property rights: 02.08.2000
(43) Application published: 27.05.2001
(46) Date of publication: 27.05.2001
(98) Mail address:
121374, Moskva, ul.Alekseja Sviridova, 15,
korp.3, ZAO "Tsentr Sovremennoj Meditsiny
"Medikor"

(71) Applicant:
Zakrytoe aktsionernoje obshchestvo "Tsentr
sovremennoj meditsiny "Medikor"
(72) Inventor: Zhilov V.Kh.
(73) Proprietor:
Zakrytoe aktsionernoje obshchestvo "Tsentr
sovremennoj meditsiny "Medikor"

(54) METHOD OF CORRECTION OF IMMUNE SYSTEM OF LIVING BODY

(57) Abstract:
FIELD: medicine, veterinary science, immunology. SUBSTANCE: invention proposes administration of pharmacologically acceptable amino- derivatives of

2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione in effective doses from 0.2 mcg to 1000 mg. EFFECT: broadened field of use of aminophthalazinedione compounds in broad range of effective doses. 2 cl, 10 tbl, 9 ex

R U 1 6 7 6 5 9 C 1

R U 2 1 6 7 6 5 9 C 1

Пример 1. Исследование влияния кальциевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиниона на неспецифическую резистентность организма.

Мышам линии C₅₇BL₆ вводили препарат внутривенно в дозах от 200 до 0,2 мг с десятикратным интервалом в 0,5 мл физиологического раствора за 2 часа до заражения мышей. Мышей заражали St/Typh в дозе 1×10⁴ микробных клеток, другую группу животных заражали E.Coli шт. 264 в дозе 1×10⁸ микробных клеток. Контролем служили мыши, зараженные той же дозой микробной культуры, но не получавшие препарата. Гибель мышей учтывали ежедневно в течение 10 дней.

В результате эксперимента было установлено, что влияние препарата на неспецифическую резистентность мышей линии C₅₇BL₆ зависело от введения дозы и инфекционной модели.

При заражении мышей E.Coli препарат в дозе от 200 до 2 мг на мышь не влияет на резистентность организма мышей, и продолжительность жизни их была такой же, как и в контроле. (Таблица 1).

Таким образом, доза 0,2 мг обеспечивает достоверное (в 2,2 раза) увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных при заражении E. Coli.

Пример 2. Исследование влияния калиевой соли 5-амино-2,3-дигидрона на фагоцитоз in vivo и in vitro.

Мышам линии C₅₇BL₆ вводили различные дозы препарата от 200 до 2 мг на мышь и через 24 часа их брали в опыт. Животным вводили внутривенно 3 мл 3%-ного раствора пептона и через 2 часа их умерщвляли с помощью хлорформа. Животных вскрывали в асептических условиях. Из брюшной полости отсасывали жидкость с помощью пастеровской пипетки, помещали ее в центрофужные пробирки и центрифугировали в течение 10 минут при 1000 об./мин. Осадок ресусцидировали в среде 199, подсчитывали число клеток в камере Горяева и доводили их до концентрации 2 млн/мл по нейтrophилам. К клеткам добавляли равный объем St. aureas шт. 1991 в соотношении 1:10 и инкубировали при 37°C в течение 30 минут. После инкубации делали мазки на предметном стекле, фиксировали в метаноле 20 минут и окрашивали краской Романовского-Гимза в течение 30 минут.

Для изучения фагоцитарной активности макрофагов животных брали в опыт на 3 сутки после введения пептона. Далее опыт проводили, как и в опыте с нейтrophилами. Учет результатов осуществляли под микроскопом при увеличении 90 раз. Подсчитывали фагоцитарный индекс и фагоцитарное число.

Результаты эксперимента показали, что препарат в дозе 200 мг не оказывает стимулирующего действия на фагоцитирующую клетки, а в дозах 2 мг и 20 мг - достоверно усиливает поглотительную способность клеток.

Для оценки препарата на фагоцитоз in vitro брали кровь у донора из кубитальной вены в пробирку с гепарином из расчёта 10 ЕД на 1 мл крови. К 2 мл крови приливали 0,8 мл 3%-ного раствора желатина, приготовленной

на среде 199. Инкубировали пробирки в термостате 20 минут при 37°C. Затем в центрифужную пробирку отсасывали надсадочный слой, содержащий клеточные элементы. Клетки 2 раза промывали средой 199 центрифугированием при 1000 об./мин. К осадку добавляли 1 мл среды 199, подсчитывали в камере Горяева нейтrophилы, затем готовили на среде 199 клеточную суспензию, содержащую 2 млн. нейтrophилов в 1 мл. Одновременно готовили взвесь St.aureas в концентрации 20 млн/мл. Страфиллококковую взвесь предварительно опсонизировали равным объемом пудовой сыворотки человека в течение 20 мин в термостате при 37°C, затем центрифугировали и отмывали средой 199. К смеси нейтrophилов и страфиллокока (в разных объемах) добавляли препарат в концентрациях 200, 20 и 2 мг на 1 мл, в контрольные пробирки - среду 199. После инкубации в термостате 30 мин при 37°C пробирки центрифугировали и готовили препараты по описанной выше методике. Сравнивали в опыте и контроле фагоцитарный индекс и фагоцитарное число.

Полученные результаты представлены в Таблице 2. Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат, введенный мышам в дозах от 200 до 2 мг, оказывает стимулирующее действие на фагоцитарную активность макрофагов, а в дозе 200 мг - не влияет на фагоцитарную функцию in vivo.

30 В опытах in vitro изученный препарат в дозах 20 и 2 мг достоверно увеличивает поглотительную способность популяции нейтrophилов и практически не влияет на их переваривающую активность.

Пример 3. Исследование влияния натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиниона на гуморальный иммунный ответ.

Мышей иммунизировали внутривенно смытым физиологическим раствором эритроцитами барана в дозе 5×10⁸ клеток.

Другие группы животных получали эритроциты барана и препарат в дозах от 200 до 0,2 мг с десятикратным интервалом. При изучении продуктивной фазы гуморального иммунного ответа препарат вводили мышам на 5-е сутки после иммунизации их эритроцитами. Кровь у мышей забирали на 7, 14 и 21 день после иммунизации. Антитела определяли в реакции гемагглютинации. Сыворотку крови мышей разводили двукратно в 96-луночных планшетах для иммунологических реакций с

50 U-образным дном в объеме 25 мкл. В контрольную лунку вносили 25 мкл физиологического раствора. Во все лунки добавляли 25 мкл 1%-ного раствора эритроцитов барана. Планшеты инкубировали в термостате в течение 2-х часов при 37°C. За титр принимали последнее разведение исследуемой сыворотки, при которой еще наблюдается положительный результат. Контрольная лунка должна быть отрицательной.

55 При изучении влияния препарата на индуктивную фазу иммунного ответа его вводили одновременно с эритроцитами барана. Кровь у мышей забирали на 7, 14 и 21 сутки после иммунизации. Антитела определяли в реакции гемагглютинации, как указано выше.

Результаты, полученные при совместном

введении эритроцитов барана (ЭБ) и препарата, представлены в Таблицах 3, 4. У животных низкореагирующих линий $C_{57}BL_6$ наблюдается тенденция к увеличению титров гемагглютининов на 21 день, после введения доз 0,2 и 20 мкг на мышь. Изучение влияния препарата на продуктивную фазу иммунного ответа мышь свидетельствует о супрессивном действии всех доз препарата на мышах высокореагирующих линий СВА и о тенденции роста гемагглютининов на 21 день после введения препарата мышам низкореагирующих линий $C_{57}BL_6$.

Таким образом, выявлена способность натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона изменять антителообразование в зависимости от дозы и исходной иммунореактивности организма. При введении препарата в продуктивную фазу, т.е. на 5-й день после введения антигена (эритроцитов барана), он угнетает в широком диапазоне доз антителообразование на 7-й и 14-й дни после иммунизации у мышей линии СВА, генетически высокочувствительных к эритроцитам барана. У низко чувствительных мышь линии $C_{57}BL_6$ препарат вызывает существенное повышение титров гемагглютининов на 21 сутки эксперимента.

Пример 4. Исследование влияния натриевой соли 6-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона на клеточный иммунный ответ.

Для оценки влияния препарата на клеточный иммунный ответ использовали реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Для сенсибилизации мышам подкожно вводили $1 \cdot 10^8$ эритроцитов барана в объеме 20 мкл. Препарат вводили одновременно с сенсибилизирующей и разрешающей дозой антигена в дозах от 0,2 до 2000 мкг с десятикратным интервалом. Разрешающую дозу $1 \cdot 10^8$ эритроцитов барана вводили на 5-й день после сенсибилизации под апоневротическую пластинку левой задней конечности. В контрольную (правую) лапу в качестве контроля вводили физиологический раствор в объеме 20 мкл. Учет интенсивности воспалительной реакции осуществляли через 24 часа после введения разрешающей дозы антигена. Для этого мышь забивали, сразу после этого обе лапки отрезали на уровне голеностопного сустава и взвешивали на торсионных весах. Индекс реакции (ИР) определяли по разнице массы опытной (О) и контрольной (К) лапок.

$$ИР = \frac{O-K}{K} \times 100\%.$$

Результаты исследования влияния препарата на клеточный иммунный ответ по реакции ГЗТ выявили тенденцию увеличения индекса реакции на мышах обеих линий по мере уменьшения дозы препарата (Таблица 5). Следует отметить, что увеличение индекса реакции особенно выражено у низкореагирующей линии $C_{57}BL_6$ по мере уменьшения дозы препарата. При этом доза 200 мкг препарата приводила к подавлению ГЗТ у высокореагирующей линии СВА.

Таким образом, препарат в дозе 200 мкг у мышь линии СВА супрессировал развитие реакции ГЗТ. Остальные дозы препарата (20 - 2 мкг) не влияли на развитие ГЗТ у мышь обеих оппозитно реагирующих линий.

Пример 5. Исследование влияния гидрохорбира
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона на пролиферацию лимфоидных клеток.

5 Для постановки иммунологических реакций у животных забирали селезенку. Органы надрезали и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе. Гомогенат фильтровали через фильтры из нержавеющей стали с отверстиями диаметром 50 - 100 мкм и затем трижды промывали в среде для центрифугирования (СЦ), состоящей из сыворотки 199 с 5% амибиональной телячий сыворотки производства НИИЗМ им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР, 1 мкг/мл буферного раствора НЕРПС, 50 мкг/мл гентамицина. Суспензии 10 центрифугировали при 4°C, 1500 об/мин, на центрифуге К23 в течение 10 минут. Количество клеток подсчитывали в камере Горяева, разводя суспензию 100 раз 3%-ной уксусной кислотой, подкрашенной метиленовым синим. Жизнеспособность клеток определяли с помощью 0,1% трипанового синего в физиологическом растворе.

Результаты исследования митогенного действия препарата, а также его воздействие на пролиферацию, вызванную Т-клеточным (КоА) и В-клеточным (ЛПС) митогенами, приведены в Таблице 6.

Как видно из представленных данных, препарат не обладает митогенными свойствами в исследованном диапазоне доз (от 50 мкг/мл до 12,5 мкг/мл). В то же время в более высоких концентрациях препарат угнетает как спонтанную пролиферацию клеток селезенки, так и пролиферацию, индуцированную неспецифическими митогенами (КоА и ЛПС).

35 Пример 6. Исследование влияния натриевой соли 5-метиламино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона на функциональную активность естественных киллеров.

Изучено влияние различных концентраций препарата на цитотоксическую активность естественных киллеров (фенотипа CD3⁺, CD16⁺, CD56⁺) при использовании мечевых клеток мышь миелобластоидной линии K-562, а также мононуклеарные клетки 10 здоровых доноров крови и 10 больных различной патологией с низкими и высокими уровнями цитотоксичности.

Для этого клетки линий K-562 в соотношении клетки/эффекторы 1:25 (по 100 мкг мечевых клеток и 100 мкг мононуклеаров). Исследования проводили в 96-луночных планшетах, в течение 16 - 24 часов инкубировали в СО₂-инкубаторе при 37 °C. Далее переносили содержимое лунок на фильтры, промывали, высушивали, помещали в раствор со сцинтилляторной жидкостью и определяли показатель на β -счетчике. Цитотоксический индекс вычисляли по формуле

$$ЦИ = 1 - \frac{(A-B)}{(C-B)} \times 100\%.$$

60 А - радиоактивность клеток-мишней в присутствии клеток-эффекторов;
В - радиоактивность оставшихся после обработки клеток трибоном X-100 (макромолекулярный выход);

С - радиоактивность клеток-мишней в отсутствии клеток-эффекторов.

Полученные результаты представлены в Таблицах 7,8:

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при нормальном уровне ЦИ концентрации препарата (в диапазоне 2,5 - 300 мкг/мл) существенно не модифицируют цитотоксичность естественных киплеров.

Из Таблицы 8 следует, что при исходно высоком уровне ЦИ препарата в дозах 2,5 и 5,0 мкг/мл, достоверно подавляет цитотоксичность, а при исходно низких показателях достоверно стимулирует функциональную активность естественных киплеров, т.е. проявляет способности модулировать цитотоксичность в зависимости от ее исходного уровня.

Пример 7. Исследование анифилактической активности натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиниона.

Морским свинкам 3-х групп вводили исследуемый препарат по схеме: 1-я инъекция подкожно в количестве 0,1 мл различных дозами (1 мкг, 10 мкг, 100 мкг), 2-я инъекция через день внутримышечно в область бедра 0,1 мл препарата и еще через день третья инъекция в количестве 0,1 мл. На 21-й день проводилась разрахующая инъекция основного фармакологического действия при однократном использовании. Результаты приведены в Таблице 9.

Таким образом, анифилактическая активность изученного препарата выражена очень слабо и только в высоких дозах.

Кроме рассмотренных выше исследований, проводимых на животных, были проведены клинические исследования иммунокорректирующей активности аминопроизводных 2,3-дигидро-1,4-фталазиниона на примере натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиниона при лечении ряда заболеваний у людей, в частности как противовоспалительное иммунокорректирующее средство при лечении язвенных заболеваний.

Результаты клинических исследований проиллюстрированы примерами 8 - 9:

Пример 8. Больная К 35 лет. Хронически рецидивирующая язва на передне-нижней стенке луковицы размерами около 1,5 см диаметром, глубиной около 0,5 см, на противоположной стенке - "цеплюющаяся" язва 0,3 см диаметром. Сопутствующий катаральный бульбит. Полудомашний режим.

Лечение: Инъекция 100 мг натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиниона перорально. Повторная инъекция препарата на 7-ой день. Прием препарата в супензии альмагеля, с 7-го дня в маалоксе (в связи с запорами). Омепразол по схеме. С

7-го дня - Де-нол с трихоголом.

Значительное ослабление болей на 2-ой день лечения, полное исчезновение болей на 7-ой день. Уменьшение размеров язвы на 1/3 и очищение дна язвенного дефекта на 7-ой день. Эпителизация язвы на верхней стенке и уменьшение язвений бульбита на 7-ой день. На 15 день лечения - уменьшение размеров язвенного дефекта на 2/3. Полное рубцевание язвы на 21 день. В течение всего курса лечения больной было принято 1000 мг препарата.

Пример 9. Исследование эффективности калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиниона при лечении острых кишечных инфекций (ОКИ).

Эффективность препарата в отношении снижения тяжести проявления разных форм ОКИ оценивалась по предлагаемой программе исследования по 3-х бальной шкале. У 19 из 20 больных интоксикационный синдром исчез в течение 1 - 3х дней болезни, что позволило оценить как "полное снижение" тяжести болезни, у одного больного как "незначительное снижение" в первые дни и "полное снижение" к 5 дню лечения.

По окончании исследования была проведена общая оценка клинической эффективности и безопасности препарата по 4-х бальной шкале, в зависимости от нозологических форм, результаты которой приведены в Таблице 10.

Таким образом, у всех 20 наблюдаемых больных с различными формами ОКИ препарат оказался эффективным средством лечения, причем у 90% (18 больных) препарат оказал "отличный" и "хороший" эффект.

Из вышеизведенных данных следует, что исследования иммунотропной активности аминопроизводных 2,3-дигидро-1,4-фталазиниона выявили их дозозависимую иммунокорректирующую активность в интервале от 0,2 мг до 1000 мг.

Формула изобретения:

1. Способ коррекции иммунной системы живого организма с использованием аминодигидрофталазиновых соединений, отличающейся тем, что в качестве иммунокорректоров применяют фармакологически приемлемые аминопроизводные

2,3-дигидро-1,4-фталазиниона в эффективной дозе, составляющей 0,2 мкг - 1000 мг.

2. Способ по п. 1, отличающейся тем, что в качестве иммунокорректоров предпочтительно применяют фармакологически приемлемые металлические соли аминопроизводных 2,3-дигидро-1,4-фталазиниона.

55

60

Таблица 1

Оценка влияния кальциевой соли 5-аминно-2,3-дигидроI,4-фталазин диона на неспецифическую резистентность мышей, зараженных E.Coli

Доза препарата (мкг)	Число мышей	Гибель мышей (дни)							Средняя продолжительность жизни
		1	2	3	4	5	6	7	
Зарожение E.Coli. шт. 264, доза 10^8 микр. клеток									
200	10	10	-	-	-	-	-	-	1,0
20	10	10	-	-	-	-	-	-	1,0
2	10	10	-	-	-	-	-	-	1,0
0,2	10	4	-	6	-	-	-	-	2,2
Контр.	10	10							1,0

Таблица 2

Влияние различных доз калиевой соли 5-аминно-2,3-дигидроI,4-фталазин диона на фагоцитоз нейтрофилов *in vitro*.

Доза (мкг)	Опыт			Контроль	
	Фагоцит. число	Фагоцит. индекс		Фагоцит. число	Фагоцит. индекс
I	2	3	4	5	
200	78	5,6	77	6,1	
	85	4,7	86	5,1	
	84	9,1	85	8,7	
	71	6,4	72	7,2	
	67	7,4	68	8,1	
Средняя	77 \pm 0,26	6,0 \pm 0,04	77,6 \pm 0	7,0 \pm 0,04	
20	80	3,9	76	4,2	
	96	2,8	66	3,5	
	88	4,6	82	6,6	
	94	6,8	82	5,6	

RU 1 6 7 6 5 9 C1

RU 2 1 6 7 6 5 9 C1

Продолжение Таблицы 2

84	13,2	83	5,0
96	9,1	92	10,0
86	16,3	74	5,5
84	5,2	62	4,4
Средняя	89 \pm 1,25	7,8 \pm 0,04	77 \pm 0,35
			5,6 \pm 1,1
88	6,4	87	6,2
92	4,5	80	7,3
78	7,4	30	5,8
84	6,4	80	5,5
92	5,6	80	9,1
Средняя	86 \pm 0,32	6,0 \pm 0,16	71,4 \pm 0
			6,8 \pm 0,02

Таблица 3

Титры гемагглютининов при совместном введении натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазин дисона и ЭБ.

Доза пре- парата (мкг)	Линия СВА			Линия С ₅₇ BL ₆		
	7 дней	14 дней	21 день	7 дней	14 дней	21 день
0,2	112 \pm 106	168 \pm 109	15 \pm 13	59 \pm 58	50 \pm 48	266 \pm 200
2	28 \pm 26	154 \pm 97	10 \pm 8	154 \pm 57	256 \pm 0	24 \pm 20
20	96 \pm 37	256 \pm 0	83 \pm 70	91 \pm 64	512 \pm 0	560 \pm 160
200	35 \pm 33	75 \pm 59	46 \pm 32	512 \pm 0	44 \pm 42	160 \pm 138
ЭБ	112 \pm 106	512 \pm 0	24 \pm 12	154 \pm 57	256 \pm 0	27 \pm 15
Контроль	0	4 \pm 0	0	0	4 \pm 0	0

 Р У
2 1 6 7 6 5 9
C 1

 Р У
1 6 7 6 5 9 C 1

Таблица 4

Титры гемагглютининов при введении препарата через 5 дней после иммунизации ЭБ.

Доза препарата (мкг)	Линия СВА			Линия С ₅₇ BL ₆		
	7 дней	14 дней	21 день	7 дней	14 дней	21 день
0,2	0	9 [±] 7	0	0	2 [±] 0	35 [±] 10
2	10 [±] 8	173 [±] 110	22 [±] 10	13 [±] 11	54 [±] 50	226 [±] 201
20	0	256 [±] 0	23 [±] 10	26 [±] 19	256 [±] 0	304 [±] 105
200	28 [±] 13	158 [±] 120	47 [±] 30	0	96 [±] 42	120 [±] 95
ЭБ	111 [±] 106	512 [±] 0	24 [±] 12	154 [±] 57	256 [±] 0	27 [±] 15
Контроль	0	4 [±] 0	0	0	4 [±] 0	0

Таблица 5

Влияние натриевой соли 6-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазин диона на реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГТЗ) у мышей.

Доза препарата (мкг)	Индекс реакции	
	Линия СВА	Линия С ₅₇ BL ₆
2	11 [±] 8	19 [±] 9
20	10 [±] 5	16 [±] 9
200	2 [±] 1,5	15 [±] 6
Контроль	6 [±] 3,5	12 [±] 7

R U 2 1 6 7 6 5 9 C 1

R U 1 6 7 6 5 9 C 1

Таблица 6

Влияние гидрохлорида 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазин диона на пролиферацию лимфоидных клеток.

Концентрация препарата	Митоген, добавленный в культуру клеток селезенки	Кона	ЛПС
-	3534 \pm 563	17896 \pm 2080	18874 \pm 355
50 мкг/мл	2576 \pm 237	11860 \pm 1566	13232 \pm 928
500 мкг/мл	1763 \pm 94	1323 \pm 192	3870 \pm 308
2,5 мг/мл	249 \pm 93	195 \pm 27	251 \pm 44
12,5 мг/мл	369 \pm 56	178 \pm 28	256 \pm 40

Таблица 7

Влияние различных концентраций натриевой соли 5-метиламино-2,3-дигидро-1,4-фталазин диона на цитотоксический индекс в зависимости от уровня ЦИ контроля.

Конц., препарата, мкг/мл	ЦИ, %
Контроль	41,0 \pm 3,0
2,5	41,9 \pm 2,8
5,0	38,8 \pm 3,1
10,0	40,8 \pm 3,0
25,0	41,4 \pm 3,0
50,0	39,1 \pm 4,0
75,0	37,7 \pm 4,1
150,0	41,0 \pm 3,5
300,0	39,0 \pm 3,1

RU 1 6 7 6 5 9

RU

RU 2 1 6 7 6 5 9 C1

Таблица 8

Влияние низких концентраций натриевой соли 5-метиламино-2,3-дигидро-
-1,4-фталазин диона на цитотоксический индекс в зависимости от его
уровня в контроле.

Конц. препа- рата, мкг/мл	Уровень цитотоксического индекса % (M)		
	Средний	Высокий	Низкий
Контроль	41,0 [±] 0,8	64 [±] 0,8	20,7 [±] 1,0
2,5	41,9 [±] 0,9	57 [±] 0,7	34 [±] 1,3
5,0	38,8 [±] 0,34	54 [±] 0,8	30 [±] 1,2
Число наблюдений	10	10	10

Таблица 9

Выраженность анафилактического шока.

Сенсибилизация препаратором (мкг)	Разрешающая инъекция (мкг)	Кол-во животн.	Выраженность ананфилакт. шока					Индекс Вейгла
			-	+	++	+++	++++	
100	100	10	5	1	1	-	-	0,3
10	100	10	7	2	-	-	-	0,2
1,0	100	10	10	-	-	-	-	

RU 6 1 6 7 6 5 9 C1

RU 2 1 6 7 6 5 9 C1

Таблица 10

Эффективность калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона
при различных формах ОКИ.

Форма болезни	Всего больных	Эффект препарата			
		Отличный	Хороший	Удовл.	Без эфф.
Острая дизентерия	9	1	7	1	-
Сальмонеллез	3	1	2	-	-
Пищевая интоксикация	4	1	3	-	-
Острый гастроэнтерит	4	2	1	1	-
ВСЕГО:	20	5	13	2	-

RU 167659 C1

RU 2167659 C1